

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 527 241 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91111738.0

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/375, A61K 9/06,
A61K 9/20**

(22) Anmeldetag: 15.07.91

Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 86
(2) EPÜ.

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.02.93 Patentblatt 93/07

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB LI

(71) Anmelder: **Artesan Pharma Gesellschaft mit
beschränkter Haftung**
Wendlandstrasse 1
W-3130 Lüchow(DE)

(72) Erfinder: **Hotzel, Knut A.**
Wendlandstrasse 1b
W-3130 Lüchow(DE)
Erfinder: **Petersen, Eiko, Prof. Dr. med.**
Eichbergstrasse 18
W-7800 Freiburg(DE)

(74) Vertreter: **von Raffay, Vincenz, Dipl.-Ing. et al**
Patentanwälte Raffay & Fleck Postfach 32 32
17
W-2000 Hamburg 13 (DE)

(54) **Anwendung von Ascorbinsäure im Genitalbereich und entsprechende Arzneizubereitungen.**

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Ascorbinsäure sowie ascorbinsäurehaltige Arzneizubereitungen. Bei den Lebewesen, insbesondere den Menschen, gibt es unterschiedliche Erkrankungen im Genitalbereich, wie z.B. Warzenbildung, Dysplasien, Störung der Vaginalflora und eitrige Kolpitis. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Arzneizubereitung bereitzustellen, deren Wirkstoff bei diesen problematischen Erkrankungen Abhilfe schafft. Überraschenderweise gelingt dieses durch die Verwendung von Vitamin C = Ascorbinsäure, die bisher im Genitalbereich weder als Vaginalsalbe, noch als Vaginaltablette eingesetzt worden ist.

EP 0 527 241 A1

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Ascorbinsäure, sowie Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitungen.

Ascorbinsäure ist im Stand der Technik bekannt (vgl. Römpp, Chemielexikon, 9. erweiterte und neu bearbeitete Auflage, Bd. 1, 1989, S. 265 ff.). Im Bereich der Medizin ist die typische C-Avitaminose der Skorbut, von dem auch der Name Ascorbinsäure hergeleitet ist. Therapeutisch wird Vitamin C eingesetzt zur Prophylaxe und Bekämpfung von Skorbut. Schäden, nach Operationen, zur Unterstützung der Resorption von oral verabreichtem Eisen, zur schnelleren Heilung von Knochenbrüchen, als allgemeines Roborans. Höhere Dosen an Vitamin C sind viel als Vorbeugungsmittel gegen Erkältung, zur Beschleunigung der Wundheilung, zur günstigen Beeinflussung von Rheuma, Polyarthritis und Tuberkulose sowie der Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit empfohlen worden (siehe Römpp, S. 4541).

In technischer Hinsicht wird Ascorbinsäure als Antioxidanz für technische, vor allem aber für lebensmitteltechnische Zwecke verwendet. Die Nützlichkeit hoher Ascorbinsäuredosen gegen Schnupfen und gegen Krebs wird immer noch angezweifelt. Allerdings sollen positive Auswirkungen auf Wundheilung und Immunsystem vorhanden sein.

Obwohl die Ascorbinsäure/Vitamin C jahrzehntelang bekannt ist, finden sich bis zum heutigen Tage keine Hinweise auf seine Wirkung im gynäkologischen Bereich. Da bei den Lebewesen, insbesondere beim Menschen, im Genitalbereich die unterschiedlichsten Beschwerden und Erkrankungen auftreten, besteht ein erheblicher Bedarf an einem einfachen Arzneimittel bzw. einer Arzneizubereitung, die hier Abhilfe schaffen kann. Überraschenderweise gelingt dies erfindungsgemäß durch die Verwendung von Ascorbinsäure.

Es hat sich gezeigt, daß folgende Erkrankungen im Genitalbereich wirksam behandelt werden können:

1. Warzenbildung einzeln oder rasenförmig durch humane Papillomaviren im Vulva-, Vaginal- und Zervixbereich:

Warzen im Genitalbereich treten immer häufiger auf. Diese Warzen werden durch humane Papillomaviren verursacht. Über 60 Genotypen von Papillomaviren sind bekannt, 16 verschiedene Typen wurden bisher im Genitalbereich nachgewiesen.

In Einzelfällen kann es zur Entstehung von großen Warzen kommen. In der Mehrzahl der Fälle ist die Warzenbildung aber nur leicht. Gelegentlich kommt es hierdurch zu störendem Juckreiz.

Diese Viren sind möglicherweise an der Entstehung von bösartigen Geschwulsten beteiligt, da man bestimmte Typen HPV 16/18 gehäuft in Zervixkarzinomen findet.

Während die Warzen chirurgisch, elektrisch, durch Laser oder durch Denaturierungsverfahren beseitigt werden können, ist es so gut wie unmöglich, die im Genitalbereich weit verbreitete Virusinfektion selbst zu eliminieren, so daß es immer wieder zu Rezidiven kommt.

Untersuchungen haben gezeigt, daß mit lokal eingebrachten, hohen Dosen von Vitamin C erfindungsgemäß eine Rückbildung der Genitalwarzen zu erreichen ist.

2. Dysplasien im Bereich des Muttermundes, wenn sie Folge einer Papillomavirus-Infektion sind:

Es ist bekannt, daß das Rauchen einer der Risikofaktoren für die Entstehung eines Genitalkrebses ist. Möglicherweise hängt dies mit dem relativen Vitamin C-Defizit der Raucher zusammen, denn sie haben einen um 40% höheren Vitamin C-Bedarf als Nichtraucher.

Untersuchungen an einer Patientin mit einer schweren Dysplasie der Zervix (Pap. IV) haben unter der erfindungsgemäßen Vitamin C-Behandlung zu einer Normalisierung des zytologischen Abstriches (Pap. II) geführt.

Gleichzeitig sind die durch die Papillomaviren hervorgerufenen Kondylome und ihre Entzündungsreaktion auf der Zervix verschwunden.

3. Störung der Vaginalflora (z.B. Aminkolpitis), bei der die normale Laktobazillenflora durch Gardnerella vaginalis, Anaerobier und andere Bakterien verdrängt wurde.

Die bakteriell gestörte Vaginalflora mit unangenehm riechendem Ausfluß ist häufig, etwa 10% der Frauen haben eine derartige Störung und leiden unter diesem scheinbar ästhetischen Problem. Durch die hohe Keimzahl fakultativ pathogener Bakterien besteht aber zusätzlich ein erhöhtes Entzündungsrisiko in der Schwangerschaft und nach operativen Eingriffen oder im Gefolge von sexuell übertragenen Erregern, die die Fähigkeit besitzen, in den inneren Genitalbereich zu gelangen und dort Infektionen auszulösen.

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, daß diese bakterielle Störung durch viele verschiedenen Medikamente, die sowohl per os als auch lokal angewendet werden, nicht immer beseitigt werden kann.

Hinzu kommt, daß infolge einer Schwäche der individuellen Normalflora diese Störung bei vielen dieser Frauen sehr rasch wieder auftritt. Es wird daher nach Behandlungsmöglichkeiten gesucht, die harmlos sind und wiederholt angewendet werden können und die von der Patientin auch toleriert werden.

Es ist bekannt, daß durch die Ansäuerung des Scheidenbereiches die Normalflora bereits soweit begünstigt wird, daß es hierdurch in vielen Fällen zu einer Normalisierung der Vaginalflora kommt.

Untersuchungen mit der erfindungsgemäßen Gabe von Vitamin C in Tablettenform in die Scheide bei diesen bakteriellen Störungen haben gezeigt, daß hierdurch eine Normalisierung der Vaginalflora zu erreichen ist.

Die Akzeptanz dieser Behandlung durch die Patientin ist sehr hoch.

- 10 Untersuchungen in vitro unterstützen die klinische Beobachtung, daß die Normalflora, d.h. die Laktobazillen, unter Vitamin C weniger gehemmt werden als andere Bakterien, z.B. Darmkeime.

4. Eitrige Kolpitis (Entzündung der Scheide), bei der bis heute kein typischer Erreger nachweisbar ist, die vermutlich durch eine Virusinfektion verursacht ist:

- 15 Die eitrige Kolpitis ist ein bis heute ungelöstes Problem, welches die junge Patientin, die es meistens betrifft, sehr belastet.

- Spezielle Erreger für diese Störung sind bis heute nicht bekannt. Möglicherweise handelt es sich um eine Virusinfektion. Meist liegt gleichzeitig eine Störung der Vaginalflora vor. Die lokale erfindungsgemäße Anwendung von Vitamin C wirkt sowohl gegen die Virusinfektion (Aktivierung der Immunabwehr) als auch auf die Beseitigung der fakultativ pathogenen Bakterien durch die Ansäuerung.

- Erfindungsgemäße Langzeitanwendungen von Vitamin C bei Frauen mit dieser Störung haben es zu einer deutlichen Verbesserung der Beschwerden bis hin zur Heilung gebracht. Dabei ist die Akzeptanz der Therapie durch die Patientin, die häufig seit Jahren an dieser Erkrankung leiden, auch über viele Wochen hervorragend.

- Für die verschiedenen Anwendungsgebiete sind unterschiedliche Dosierungen notwendig, da einmal eine Aktivierung der humoralen und zellulären Abwehr beabsichtigt ist bei der Beseitigung von Virusinfektionen und zum anderen bei bakteriellen Keimstörungen die Ansäuerung und Hemmung der Bakterien nicht so stark sein darf, daß die Normalflora nicht auswachsen kann. Minimal sollten jedoch ca. 3 Gew% Ascorbinsäure nicht unterschritten und etwa 50 Gew% nicht überschritten werden.

Vorteilhafterweise sind 3 verschiedene Vitamin C-Konzentrationen zwischen 50 und 500 mg pro Tablette oder g der Salbe vorgesehen.

Die Anwendungszeit ist bei den verschiedenen Indikationen unterschiedlich.

- Insgesamt wird bei der eitrigen Kolpitis und bei der Papillomavirus-Infektion eine mehrwöchige Therapie erforderlich sein.

Der Vorteil der lokalen erfindungsgemäßen Verwendung von Vitamin C bei der Patientin mit diesen Störungen ist folgender:

- Durch die lokale Applikation werden dort hohe Vitamin C-Konzentrationen erreicht, wo sie benötigt werden.
- Das Vitamin C-Defizit der dysplastischen Zellen ist möglicherweise zu beseitigen und somit wäre ein protektiver Effekt vor weiterer Krebsentwicklung zu erzielen.
- Die lokale Anwendung kann von der Patientin vorgenommen werden, so daß längere Anwendungen leichter möglich sind.
- Die langfristige Ansäuerung des vaginalen Bereiches begünstigt die Selektion und Ansiedlung von wichtigen Laktobazillenarten (Normalflora).
- Vitamin C ist völlig atoxisch und kann in hohen Konzentrationen gegeben werden. Überdosierungen sind nicht bekannt.
- Die Akzeptanz auch einer längerfristigen lokalen Anwendung von Vitamin C durch die Patientin ist sehr hoch.
- Eine systemische Aufnahme von Vitamin C aus dem vaginalen Bereich ist durchaus erwünscht und führt zusätzlich zu einer erhöhten Vitamin C-Zufuhr.
- Die Gabe von Vitamin C während der Schwangerschaft ist unbedenklich.

- Im folgenden werden zwei Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung beschrieben, die jedoch in keiner Weise bezüglich ihrer Hilfsstoffe die erfindungsgemäße Verwendung von Vitamin C im Genitalbereich einschränken. Es dürfte für den Fachmann einleuchten, daß er ohne weiteres auch andere mengenmäßige Zusammensetzungen, ebenso wie andere Hilfsstoffe, wählen kann.

Beispiel 1

Eine 12,5 Gew% Vitamin C enthaltende Vaginalsalbe wird wie folgt bei einer Ansatzgröße von 200 kg hergestellt:

5	weiße Vaseline	43 750 g
	Cetylstearylalkohol (Lanette N)	52 500 g
	dünnflüssiges Paraffin	79 750 g

werden in der Salbenmaschine bei 80° C geschmolzen. Die Schmelze wird 20 Minuten gerührt und homogenisiert. Die Kühlung wird nun eingeschaltet. Bei einer Innentemperatur von 35° C wird der Dissolver ausgeschaltet. Bei einer Innentemperatur von 30° C erfolgt die Zugabe von

Ascorbinsäure 25 000 g.

Dissolver 15 Minuten laufen lassen.

Die Mischung wird im Teilvakuum kaltgerührt und anschließend über einen Homogenisator in die Vorratsbehälter für die Abfüllung gegeben.

Beispiel 2

Eine 5 Gew% Vitamin C enthaltende Vaginaltablette wird wie folgt bei einer Ansatzgröße von 100 000 Tabletten (100 kg) hergestellt:

20	Wirkstoffmischung	
	Ascorbinsäure	5 000 g
	Glucose 1 H ₂ O	89 000 g
	Cellulosepulver (Tablettierhilfsmittel K)	4 000 g
	Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) 25000 (Kollidon 25)	1 000 g

25 werden fein gesiebt (Frewitt-Siebmaschine), (1,0 mm Maschenweite) und im Taumelfaß-Mischer in einem V2A-Edelstahlfaß (200 l) 10 Minuten gemischt. Danach wird

30 Magnesiumstearat 1 000 g von Hand zugesiebt und 2 Minuten im Taumelfaß-Mischer nachgemischt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Ascorbinsäure zur Herstellung von Arzneizubereitung für die Applikation bei Erkrankungen im Genitalbereich von Lebewesen.
2. Verwendung von Ascorbinsäure nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch mehrfache tägliche Applikation.
3. Verwendung von Ascorbinsäure nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine mehrmonatige, im wesentlichen gleichmäßige Applikation.
4. Verwendung von Ascorbinsäure nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Ascorbinsäure z.B. als Tablette oder Salbe bzw. in anderen geeigneten Darreichungsformen appliziert wird.
5. Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitungen, gekennzeichnet durch eine Ascorbinsäure enthaltende Vaginalsalbe oder -tablette bzw. andere geeignete Zubereitungen.
6. Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitungen nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch eine 3 bis 50 Gew% Ascorbinsäure enthaltende Vaginalsalbe auf Basis von Paraffin, Fettalkohol mit 12 - 24 C-Atomen und Vaseline oder andere Trägerstoffe, die sich zur Applikation im Vaginalbereich eignen.
7. Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch zum Beispiel:

12,5 Gew%	Ascorbinsäure
39,4 Gew%	dünflüssiges Paraffin
26,3 Gew%	Cetylstearylalkohol
21,8 Gew%	weiße Vaseline.

8. Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch eine 5 Gew% Ascorbinsäure enthaltende Vaginaltablette, umfassend

89 Gew%	Glucose 1 H ₂ O
4 Gew%	Cellulosepulver als Tablettierhilfsmittel
1 Gew%	Polyvinylpyrrolidon
1 Gew%	Magnesiumstearat.

Geänderte Patentansprüche gemäß Regel 86 (2) EPÜ

1. Verwendung von Ascorbinsäure zur Herstellung von Arzneizubereitungen, z.B. als Tablette oder Salbe bzw. in anderen geeigneten Darreichungsformen, für die Applikation bei der Aminkolpitis oder eitrigen Kolpitis und der Dysplasie der Zervix im Genitalbereich von weiblichen Lebewesen.
2. Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitungen nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch eine 3 bis 50 Gew% Ascorbinsäure enthaltende Vaginalsalbe auf Basis von Paraffin, Fettalkohol mit 12 - 24 C-Atomen und Vaseline oder andere Trägerstoffe, die sich zur Applikation im Vaginalbereich eignen.
3. Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch zum Beispiel:

12,5 Gew%	Ascorbinsäure
39,4 Gew%	dünflüssiges Paraffin
26,3 Gew%	Cetylstearylalkohol
21,8 Gew%	weiße Vaseline.

4. Ascorbinsäure enthaltende Arzneizubereitung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch eine 5 Gew% Ascorbinsäure enthaltende Vaginaltablette, umfassend

89 Gew%	Glucose 1 H ₂ O
4 Gew%	Cellulosepulver als Tablettierhilfsmittel
1 Gew%	Polyvinylpyrrolidon
1 Gew%	Magnesiumstearat.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 91 11 1738

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X, Y	WO-A-8 704 069 (J. JACOB et al.) * Zusammenfassung; Seiten 3,12,15; Ansprüche 1,9 * ---	1,4-6	A 61 K 31/375 A 61 K 9/06 A 61 K 9/20
X	WO-A-8 804 176 (D. RUDOV) * Seiten 2,4,6; Ansprüche 3,4 * ---	1,4,5	
X	US-A-4 711 780 (M.S. FAHIM) * Zusammenfassung; Spalten 1,2; Ansprüche 1,5,9 * ---	1,4,5	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, Band 10, Nr. 230 (C-365)[2286], 9. August 1986, Seite 111 C 365; & JP-A-61 65 822 (KAO CORP.) 04-04-1986 * Zusammenfassung * ---	1,4	
X	FR-A-2 646 604 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) * Seiten 2,3; Anspruch 4 * ---	1,4,5	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: 2, 3 Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Grund: Artikel 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens.</p>			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 21-02-1992	
		Prüfer KRAUTBAUER B.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FIRM 1503 03.82 (P0412)